

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 4月14日

出願番号  
Application Number: 特願2003-109167

[ST. 10/C]: [JP2003-109167]

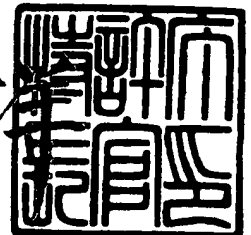
出願人  
Applicant(s): 国立循環器病センター総長  
株式会社ブリヂストン

CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT

2005年 1月20日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願

【整理番号】 P-11099

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府豊中市緑丘 3-11-15-310

    【氏名】 中山 泰秀

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府寝屋川市国松町 27-8

    【氏名】 西 正吾

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県藤沢市亀井野 967-17

    【氏名】 根本 泰

【特許出願人】

    【識別番号】 591108880

    【氏名又は名称】 国立循環器病センター総長

【特許出願人】

    【識別番号】 000005278

    【氏名又は名称】 株式会社ブリヂストン

【代理人】

    【識別番号】 100086911

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 重野 剛

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 004787

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ステンツの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 拡張可能な管状のステツツ本体と、該ステツツ本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムとを有するステツツを製造する方法であつて、

円筒形の内孔を有する成形型をその軸心回りに回転させると共に、

樹脂材料液を該成形型内に供給して外層用のポリマーフィルムを成形する工程と、

次いで、該成形型内に前記ステツツ本体を供給する工程と、

次いで、該成形型をその軸心回りに回転させると共に成形型内に樹脂材料液を供給して内層用ポリマーフィルムを成形する工程と、

その後、該成形型から脱型する工程と、

を有することを特徴とするステツツの製造方法。

【請求項 2】 請求項 1 において、外層用ポリマーフィルムを基材ポリマーのみにて成形することを特徴とするステツツの製造方法。

【請求項 3】 請求項 1 において、外層用ポリマーフィルムを成形する工程において、まず生体分解性ポリマーによって第 1 の外層用ポリマーフィルムを成形し、その後、その内周側に、基材ポリマーよりなる第 2 の外層用ポリマーフィルムを成形することを特徴とするステツツの製造方法。

【請求項 4】 請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項において、内層用ポリマーフィルムを基材ポリマーのみにて成形することを特徴とするステツツの製造方法。

【請求項 5】 請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項において、内層用ポリマーフィルムを成形する工程において、まず基材ポリマーによって第 1 の内層用ポリマーフィルムを成形し、その後、その内周側に、生体分解性ポリマーよりなる第 2 の内層用ポリマーフィルムを成形することを特徴とするステツツの製造方法。

【請求項 6】 請求項 1 において、外層用ポリマーフィルム及び内層用ポリマーフィルムをそれぞれ基材ポリマーのみにて成形し、

脱型後に生体分解性ポリマー用樹脂材料液中に浸漬して生体分解性ポリマーの被覆層を形成することを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 7】 請求項 2 ないし 6 のいずれか 1 項において、基材ポリマーはセグメント化ポリウレタンポリマーであることを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 8】 請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項において、成形型から脱型された成形体のポリマーフィルムに穿孔する工程を有することを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 9】 請求項 8 において、レーザーによって穿孔することを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 10】 請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項において、該微細孔を略均一な間隔をおいて穿孔することを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 11】 請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項において、前記微細孔は、50～500  $\mu\text{m}$  の間隔で設けられ、且つ 5～500  $\mu\text{m}$  の直径を有することを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 12】 請求項 3、5 又は 6 において、前記生体内分解性ポリマーに薬物を含有させることを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 13】 請求項 12 において、前記薬物が FK506、ヘパリン、ヒルジン及びアルガトロバンの少なくとも 1 種であることを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 14】 請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 項において、前記ステント本体はメッシュ状金属部材よりなることを特徴とするステントの製造方法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【発明の属する技術分野】

本発明は近年外科手術、特に冠動脈手術に用いられるステントの製造方法（管腔内移植片）に関する。詳細には、ステント本体を柔軟性を有するポリマーフィルムでカバーしたステントに関する。

##### 【0002】

**【従来の技術】**

従来虚血性心疾患の治療は経皮経管的冠動脈形成術（P T C A）、つまりバルーンカテーテルを血管内の管腔を通し例えば狭窄部位に運び、その後バルーンを生理食塩水のような液体により拡張させて治療する方法が一般的であった。しかしこの方法では、急性期の冠閉塞やP T C A施行部位の再度の狭窄（いわゆる再狭窄）が生じる確率が高かった。これらの問題を解決するために、ステントと呼ばれる管腔内移植片が開発され最近急激に実用化され普及している。最近のデータによるとバルーンカテーテルによる手術の75%近くはすでにステントを使用した手術に置き変わってきていることを示している。

**【0003】**

ステント本体は血管等の管腔内を通して運ばれ管腔の治療部位でその直径を拡張することにより、内側からの作用によって支持する管腔内移植片である。現在は主に上述した冠動脈手術に多く使われているためにここでは冠動脈手術を主体に説明するものの、ステントはたん管、尿管、卵管、大動脈瘤、末梢動脈、腎動脈、頸動脈、脳血管等人体の他の管腔部位にも用いることができる。特に本発明を理解するためには、ステントの利用分野が益々広がることと、将来ステントは多くの手術で用いられること、脳外科の分野での利用にともない極細ステントの重要性が高まることが予想される。

**【0004】**

ステントを用いた手術の普及によって再狭窄は飛躍的に防止することができるようになった。しかしながら一方、金属製ステント本体は体内において異物であることから、ステント本体挿入後数週間内に血栓症が発症する。つまり金属ステント自体が血栓性を有することから血液に晒されるとアルブミンやフィブリンノーゲンなどの血漿蛋白と接触し血小板の粘着から凝集が起きる。また金属製ステント本体を留置することにより血管内膜の肥厚を促しこれも再狭窄のひとつの原因になっているという指摘もある。特開平11-299901号には、図3、4に示すように、金属製ステント本体の外周面を、微細孔を融した柔軟なポリマーフィルム19で被覆したステント20が記載されている。なお、図4はステント20を拡張させた状態を示している。

## 【0005】

## 【特許文献1】

特開平11-299901号公報

## 【0006】

## 【発明が解決しようとする課題】

生体組織中、血管などの内表面、つまり血液と接触する部分は内皮細胞と呼ばれる細胞層に覆われている。この内皮細胞はその表面が糖で覆われることと、内皮細胞自体がプロスタグランジンのような血小板の活性化を抑える物質を分泌するために、生体組織では血栓などが起きにくい。上記特開平11-299901号のステントは、ポリマーフィルムで金属製ステント本体の外周面を被覆することにより、適度な細胞の内皮化を促進し血栓性を低下させる。

## 【0007】

本発明は、血栓発生性が更に低下されたステントの製造方法を提供することを目的とする。

## 【0008】

## 【課題を解決するための手段】

本発明のステントの製造方法は、拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムとを有するステントを製造する方法であって、円筒形の内孔を有する成型型をその軸心回りに回転させると共に、樹脂材料液を該成型型内に供給して外層用のポリマーフィルムを成形する工程と、次いで、該成型型内に前記ステント本体を供給する工程と、次いで、該成型型をその軸心回りに回転させると共に成型型内に樹脂材料液を供給して内層用ポリマーフィルムを成形する工程と、その後、該成型型から脱型する工程と、を有することを特徴とするものである。

## 【0009】

かかる本発明方法によって製造されるステントは、ステント本体の外周面だけでなく内周面も柔軟なポリマーフィルムで被覆されており、血栓の発生を十分に抑制することができる。

**【0010】**

本発明方法によると、遠心成形により外層用及び内層用の各ポリマーフィルムを均一肉厚に容易に成形することができる。

**【0011】**

なお、本発明では、1個のステントに2個以上のステント本体が同軸状に且つステント本体相互間に若干の間隔をあけて配置されてもよい。

**【0012】****【発明の実施の形態】**

以下、図面を参照して実施の形態について説明する。

**【0013】**

本発明のステントの製造方法に用いられるステント本体は、長さが2～40mm程度であり、直径が長さの10～100%程度の管状である。このステント本体は、柔軟に拡張しうるように、メッシュ状であることが好ましく、特に図1の如く斜交格子状であり且つ格子の延在方向が螺旋方向となるものが好ましい。

**【0014】**

このステント本体は好ましくは生体適合性のある金属製とされる。この生体適合性のある金属としては、ステンレス、チタン、タンタル、アルミニウム、タングステン、ニッケル・チタン合金等が例示される。

**【0015】**

柔軟性ポリマーフィルムとして用いる材料としては、柔軟性の高い高分子エラストマーが好適であり、例えばポリスチレン系、ポリオレフィン系、ポリエステル系、ポリアミド系、シリコーン系、ウレタン系、フッ素樹脂系、天然ゴム系などの各種エラストマー及びそれらの共重合体またはそれらのポリマーアロイを用いる事ができる。それらの中でも特に、柔軟性が高く強度も強い、セグメント化ポリウレタンが最適である。

**【0016】**

セグメント化ポリウレタンポリマーは、ソフトセグメントとして柔軟なポリエーテル部分と、ハードセグメントとして芳香環とウレア結合とが豊富な部分とを有し、このソフトセグメントとハードセグメントが相分離して微細構造を作って



いるものである。このセグメント化ポリウレタンポリマーのフィルムは、抗血栓性に優れている。また、強度、伸度等の特性に優れており、ステントが拡張される際にも破断することなく十分伸長できる。

#### 【0017】

このセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは10～100  $\mu\text{m}$ 特に20～50  $\mu\text{m}$ の厚さを有することが好ましい。

#### 【0018】

外層用ポリマーフィルムの外周面及び内層用ポリマーフィルムの内周面は生体分解性ポリマーによって形成されてもよい。

#### 【0019】

生体吸収性ポリマーとしては、ゼラチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、カプロラクトン、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリジオキサノン、キチンなどが例示される。

#### 【0020】

本発明のステントの製造方法においては、外層用ポリマーフィルム及び内層用ポリマーフィルムはいずれも遠心分離成形法によって形成される。

#### 【0021】

即ち、内周面が円筒形となっている好ましくは、円筒形状の成型型を用い、この成型型をその軸心回りに回転させると共にその中に外層用ポリマーフィルムの樹脂材料液を供給して外層用ポリマーフィルムを遠心成形する。

#### 【0022】

この樹脂材料液は、ポリマーの溶液であってもよく、モノマー等の重合性樹脂材料液であってもよい。

#### 【0023】

樹脂材料液の供給と成型型の回転とは、いずれを先としてもよいが、回転している成型型中に樹脂材料液を供給する方が好ましい。また、樹脂材料液の注入位置を成型型の軸心方向に沿って移動させ、成型型内の広い範囲に均一に材料液を供給することが好ましい。

#### 【0024】

外層用樹脂材料液の膜が成型型の内周面に形成された後、ステント本体を成型型の内部に供給し、次いで、内層用ポリマーフィルムを成形するための樹脂材料液を成型型内に供給し、遠心成形する。その後、乾燥、紫外線照射、加熱処理などの硬化処理した後、ステント素体を成型型から脱型し、このステント素体に対し穿孔処理を施す。

#### 【0025】

なお、外層用樹脂材料液の膜を成型型内周面に沿って形成した後、乾燥、紫外線照射等の硬化処理を施した後にステントを成型型内に供給するのが好ましい。ステントを成型型内に供給するに際しては、ステントをそのまま成型型内に供給してもよく、樹脂材料液に浸漬してプレウェッチングさせてから成型型内に供給してもよい。

#### 【0026】

前記生体分解性ポリマーの被服層を外層ポリマーフィルムに形成するときには、この生体分解性ポリマー用樹脂材料液を成型型内に供給して第1層を形成した後、上記セグメント化ポリウレタンポリマーなどのエラストマー用樹脂材料液を成型型内に供給して第2層を遠心成形してもよい。同様に、内層用ポリマーフィルムに生体分解性ポリマーの被服層を形成するときには、上記セグメント化ポリウレタンポリマー等の樹脂材料液によって第1層を遠心成形した後、成形用樹脂材料液を成型型内に供給して第2層を形成してもよい。

#### 【0027】

生体分解性ポリマーの被服層を形成するときには、セグメント化ポリウレタンポリマーなどの基材樹脂材料液を用いてステント素体を形成し、脱型後にステント素体を生体分解性ポリマー用樹脂材料液中に浸漬して被服層を形成してもよい。

#### 【0028】

上述の如く、成型型から脱型されたステント素体に対し微細孔を穿孔する。この微細孔は、ランダムに穿孔されてもよいが、好ましくは、略均一の間隔で微細孔が穿孔される。略均一の間隔で微細孔が穿孔されるというのは、間隔が同一であるという意味ではなく、微細孔の間隔が制御された方法でほぼ一定の間隔に配

置されているという意味である。従って、略均一の間隔には一見するとランダムに配置されているように見える斜め状、円状、楕円状の配置なども含まれる。微細孔というのは内皮細胞が出入りできる大きさであればどのような大きさや形状でもよい。好ましくは、直径が $5 \sim 500 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $20 \sim 100 \mu\text{m}$ の円形である。楕円形、正方形、長方形などの他の形状も含まれることは言うまでもない。これらは拡張される前の状態でのことであり、ステント本体が拡張されて管腔内に留置される時点では円形は長楕円形に変形し、直径もそれにしたがって変化する。

#### 【0029】

この微細孔の配置密度が高すぎるとポリマーフィルムの強度が低下すると共に、内膜組織の侵入が進みすぎ、密度が低すぎると内皮細胞のステント内側への増殖が十分に生じない。従って、微細孔は、 $50 \sim 500 \mu\text{m}$ 、好ましくは、 $100 \sim 300 \mu\text{m}$ の間隔で複数の直線上に配置される。これらの複数の直線は、ステントの軸線方向に所定の一定の角度間隔で配置された例えば $10 \sim 50$ 本の直線からなる。

#### 【0030】

本発明方法によって製造されるステントが生体内分解性ポリマーの被服層を有する場合、この生体内分解性ポリマーに抗血小板剤、抗血栓剤、増殖促進剤、増殖阻止剤、免疫抑制剤などの治療薬を含有させてもよい。この治療薬は、生体内分解性ポリマーの分解に伴って体内に放出され、血栓の生成を抑制したり、内皮細胞の増殖を促進して早期に内皮化を得るのに有効である。

#### 【0031】

この治療薬としては、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェプロールアルグクロロメチルケトン、デイピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-CoAリダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗

体、チオプロテイナー抑制剤、トリマゾールピリデイミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子（VEGF）、ラパマイシン、FK506等の薬物が挙げられる。

#### 【0032】

この治療薬は、上記生体内分解性ポリマー溶液中に配合しておくことが好ましい。この生体内分解性ポリマーの種類、分子量、コーティングの厚さなどを調整することによって、治療薬が体内に放出される時期や期間を設定できる。

#### 【0033】

セグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは、人体内の細かな血管内での移動をスムーズにするために、外表面を潤滑性ポリマーによってコーティングされてもよい。そのような潤滑性ポリマーとして、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドンなどがあげられる。

#### 【0034】

生体内分解性ポリマーあるいは潤滑性ポリマーのコーティング層を形成する場合、このコーティング層を形成した後にレーザー加工して微細孔を穿孔する。

#### 【0035】

なお、本発明では、1個のステントに2個以上のステント本体が同軸的に且つ相互間に若干の間隔をおいて配置されてもよい。このようにしたステントは、ステント本体同士の間部分が柔軟に屈曲する。

#### 【0036】

##### 【実施例】

##### 実施例1

ステント本体として、図1に示す直径3.2mm、長さ20mm、厚さ0.2mmのメッシュ状のステント本体10を採用した。

#### 【0037】

図2は、拡張した後の金属製ステント本体10'の側面図である。この金属製ステント本体10'は、直径8mm、長さ20mm、厚さ0.2mmである。

#### 【0038】

この金属ステント本体10の内周面及び外周面にセグメント化ポリウレタンポ

リマーフィルム 19 を被着させてなるステントを製造した。具体的には、内径 3.5 mm の成型型を 6000 rpm にて回転させ、この中へ注入位置を成型型の軸心方向移動させながらポリウレタン溶液を供給し、次いで 60℃ で加熱させて厚さ 50  $\mu$ m の外層用ポリマーフィルムを形成した。この中へステント本体を供給し、同様に成型型を回転させながら、ポリウレタン溶液を供給して被膜化させることにより両面コートしたステント素体を成形した。内層用ポリマーフィルムの厚さは 30  $\mu$ m である。脱型後レーザー加工したステントとした。

#### 【0039】

ポリウレタン溶液は、テトラヒドロフランとジオキサンの混合溶液に商標名 Capdiomat のセグメント化ポリウレタン (Kontoron Cardiovascular Inc. 製) を 10 重量% 溶解させた溶液である。

#### 【0040】

レーザー加工としては、エキシマレーザーにより直径 100  $\mu$ m の穴を 200  $\mu$ m の間隔で略均一に穿けた。長軸方向に一行穴を穿けた後、ステント素体を円周方向に 15° ずつ回転させ全周上で 24 列の穴を穿けた。

#### 【0041】

このステントを兔頸動脈に移植し、1ヵ月後に観察を行った。その結果、内膜肥厚が薄いと共に、血栓形成は抑制されることが認められた。

#### 【0042】

#### 【発明の効果】

本発明方法により製造される金属製ステントは、金属による抗血栓作用のような人体組織に与える悪影響を防ぐことができる。特に、ポリマーフィルムをステント本体の内周面及び外周面に被着させてあるので、ステントに優れた生体適合性を与えることができる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【図1】

ステント本体の斜視図である。

#### 【図2】

拡張させたステント本体の斜視図である。

**【図 3】**

従来のステントの斜視図である。

**【図 4】**

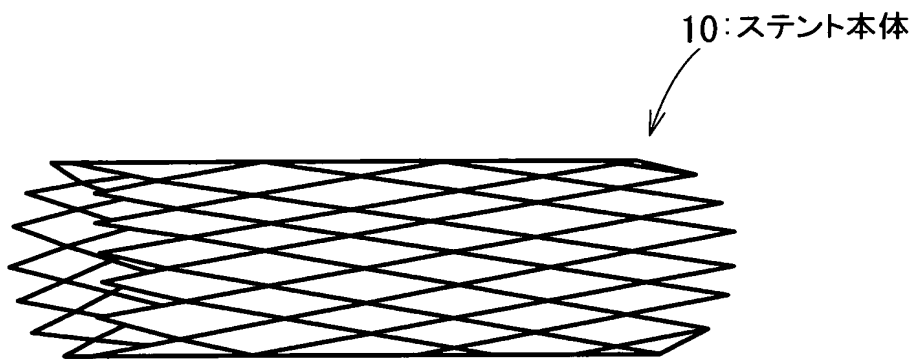
拡張させた図 3 のステントの斜視図である。

**【符号の説明】**

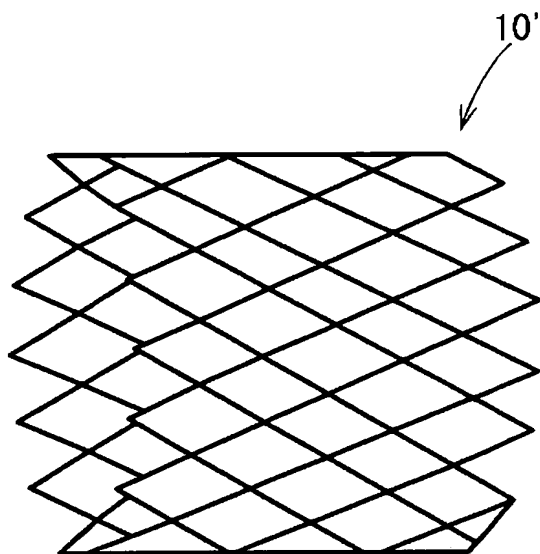
- 1 0    ステント本体
- 1 9    ポリマーフィルム
- 2 0    ステント

【書類名】 図面

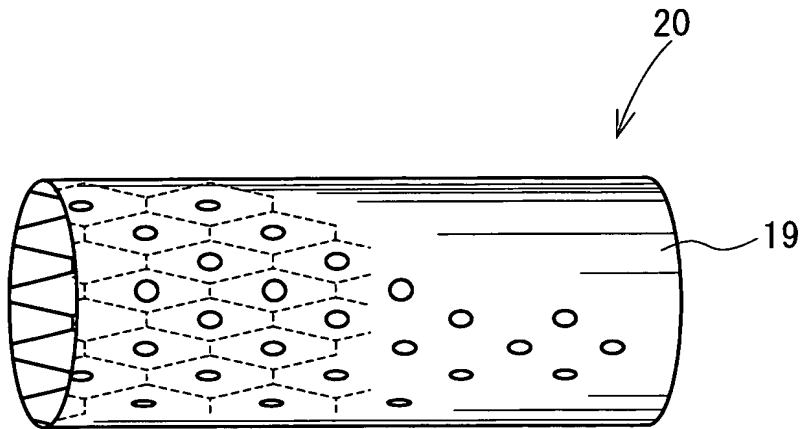
【図 1】



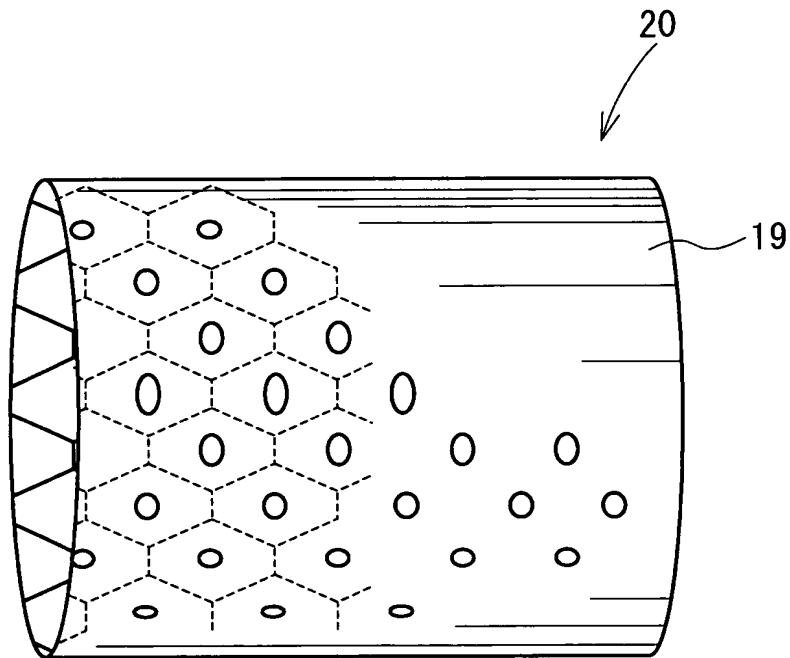
【図 2】



【図 3】



【図 4】





【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 血栓発生性が更に低下されたステントの製造方法を提供することを目的とする。

【解決手段】 拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔が穿孔された柔軟なポリマーフィルムとを有するステントを製造する方法であって、円筒形の内孔を有する成型型をその軸心回りに回転させると共に、樹脂材料液を該成型型内に供給して外層用のポリマーフィルムを成形する工程と、次いで、該成型型内に前記ステント本体を供給する工程と、次いで、該成型型をその軸心回りに回転させると共に成型型内に樹脂材料液を供給して内層用ポリマーフィルムを成形する工程と、その後、該成型型から脱型する工程と、を有する。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 0 9 1 6 7
受付番号	5 0 3 0 0 6 1 5 2 5 6
書類名	特許願
担当官	兼崎 貞雄 6 9 9 6
作成日	平成 1 5 年 4 月 1 5 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成 15 年 4 月 14 日
-------	------------------

次頁無

特願 2003-109167

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [591108880]

1. 変更年月日 1991年 5月24日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号

氏 名 国立循環器病センター総長

特願 2 0 0 3 - 1 0 9 1 6 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 5 2 7 8 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋 1 丁目 1 0 番 1 号

氏 名

株式会社ブリヂストン